
医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤

ドキソルビシン 塩酸塩注射用 10mg 「NK」

ドキソルビシン 塩酸塩注射用 50mg 「NK」

日本薬局方 注射用ドキソルビシン塩酸塩

Doxorubicin Hydrochloride for Injection 10mg・50mg 「NK」

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 （注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	10mg：1バイアル中ドキソルビシン塩酸塩 10mg（力価）含有 50mg：1バイアル中ドキソルビシン塩酸塩 50mg（力価）含有
一般名	和名：ドキソルビシン塩酸塩（JAN） 洋名：Doxorubicin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年 1月 15日 薬価基準収載年月日：2010年 5月 28日 発売年月日：2010年 5月 28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9327 医療関係者向けホームページ http://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2014 年 12 月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【I Fの作成】

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「I F 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 注射剤の調製法 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 7
11. 力価 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果及び用法・用量 9
2. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 20
2. 薬理作用 20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 24
2. 薬物速度論的パラメータ 25
3. 吸収 26
4. 分布 26
5. 代謝 26
6. 排泄 27
7. 透析等による除去率 27

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 28
5. 慎重投与内容とその理由 28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 29
7. 相互作用 29
8. 副作用 30
9. 高齢者への投与 31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 31
11. 小児等への投与 31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 31
13. 過量投与 31
14. 適用上の注意 31
15. その他の注意 32
16. その他 32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 33
2. 毒性試験 33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 34
2. 有効期間又は使用期限 34
3. 貯法・保存条件 34
4. 薬剤取扱い上の注意点 34
5. 承認条件等 34
6. 包装 34
7. 容器の材質 34
8. 同一成分・同効薬 34
9. 国際誕生年月日 34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 34
11. 薬価基準収載年月日 35
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 35
14. 再審査期間 35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 35
16. 各種コード 35
17. 保険給付上の注意 35

XI. 文献

1. 引用文献 36
2. その他の参考文献 37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 38
2. 海外における臨床支援情報 38

XIII. 備考

- その他の関連資料 39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

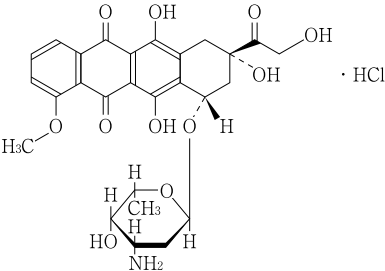
ドキシソルビシン塩酸塩は、1967年にイタリアの Farmitalia 社におけるダウノルビシンに始まる一連の抗腫瘍性抗生物質探索研究において、ダウノマイシン生産菌 *Streptomyces peucetius* の一変異株の培養ろ液中に発見されたアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質である¹⁾。国内では協和発酵株式会社(現協和発酵キリン株式会社)が開発し、1975年に発売に至った。

ドキシソルビシン塩酸塩注射用10mg・50mg「NK」は、後発医薬品として日本化薬株式会社が開発を企画した。弊社では10mg製剤のほかに、用法・用量に基づく一回用量を考慮し、医療現場における注射剤の調製作業を簡素化するために50mg製剤も開発した。その後、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い承認申請し2010年1月に承認を取得、同年5月に発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質である。
- (2) 含量 10mg 製剤及び 50mg 製剤の 2 規格を発売した。
- (3) 既存のドキシソルビシン塩酸塩注射剤と効能・効果、用法・用量、添加物は同一である。
- (4) 本剤はドキシソルビシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤とは異なるため、両剤の取違えに注意すること。
- (5) 本剤の総投与量はドキシソルビシン塩酸塩として 500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。
- (6) 本剤のバイアル内は、強めの陰圧に設定されている。(XIII. 備考参照)
- (7) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として、心筋障害、心不全、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制、出血、ショック、間質性肺炎、萎縮膀胱(膀胱腔内注入療法時)が報告されている。(VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-8. 副作用参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」
(2) 洋名	Doxorubicin Hydrochloride for Injection 10mg・50mg「NK」
(3) 名称の由来	平成17年9月22日付、薬食審査発第0922001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。
2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	ドキソルビシン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名（命名法）	Doxorubicin Hydrochloride (JAN) Doxorubicin (INN)
(3) ステム	—rubicin : ダウノルビシン誘導体の抗悪性腫瘍抗生物質
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式 : $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$ 分子量 : 579.98
5. 化学名（命名法）	(2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-(3-Amino-2, 3, 6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号 : DOX、DXR
7. CAS登録番号	25316-40-9(ドキソルビシン塩酸塩) 23214-92-8(ドキソルビシン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

赤だいたい色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +240~+290°（脱水物に換算したもの 20mg、メタノール、20mL、100mm）

pH：本品 50mg を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0~5.5 である。

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認 試験法¹⁾

日本薬局方「ドキシソルビシン塩酸塩」の確認試験による。

(1) 本品のメタノール溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はドキシソルビシン塩酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はドキシソルビシン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品の水溶液（1→200）は塩化物の定性反応（1）を呈する。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方「ドキシソルピシン塩酸塩」の定量法による。

本品及びドキシソルピシン塩酸塩標準品約 10mg (力価) ずつを精密に量り、それぞれを水に溶かし、正確に 25mL とする。これらの液 5mL ずつを正確に量り、それぞれに水を加えて正確に 100mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 495nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

ドキシソルピシン塩酸塩 ($C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$) の量 [μg (力価)]

$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times 1000$$

W_S : ドキシソルピシン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

ドキシソルピシン塩酸塩注射用10mg「NK」及びドキシソルピシン塩酸塩注射用50mg「NK」は、1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

剤形		注射剤(凍結乾燥品)	
含有量		10mg	50mg
有効成分	ドキシソルピシン塩酸塩	10mg(力価)	50mg(力価)
添加物	乳糖水和物	100mg	500mg
	パラオキシ安息香酸メチル	1mg	5mg
	pH 調節剤	適量	適量
性状		赤だいたい色の粉末又は塊	
pH		5.0~6.0	
浸透圧比		約 1 (注射用水 1mL に溶解)	
容器中の特殊な気体の有無及び種類		窒素	

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

安定な pH 域：水溶液は pH によって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ性側では不安定であり経時的に力価が低下する。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「表」参照

(2) 添加物

上記「表」参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

静脈内投与：本剤を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解する。
 膀胱内投与：ドキシソルビシン塩酸塩として30mg～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解する。

本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。

本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg（力価）当たり1mL以上で速やかに行うこと。〔微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。〕

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、2年間）の結果、ドキシソルビシン塩酸塩注射用10mg「NK」及びドキシソルビシン塩酸塩注射用50mg「NK」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された²⁾。

<保存条件>25±2℃

<保存形態>無色ガラスバイアル、紙箱入り

ドキシソルビシン10mg「NK」

3ロットの平均値

試験項目	規格	開始時	24 箇月
性状	赤だいたい色の粉末又は塊	赤だいたい色の塊	赤だいたい色の塊
pH	5.0～6.0	5.5	5.2
含量(%)	90.0～110.0	100.5	99.1

ドキシソルビシン50mg「NK」

3ロットの平均値

試験項目	規格	開始時	24 箇月
性状	赤だいたい色の粉末又は塊	赤だいたい色の塊	赤だいたい色の塊
pH	5.0～6.0	5.3	5.2
含量(%)	90.0～110.0	101	98.8

6. 溶解後の安定性

「XⅢ.備考 その他の関連資料」参照

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XⅢ.備考 その他の関連資料」参照

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分
の確認試験法³⁾

日本薬局方「注射用ドキシソルピシン塩酸塩」の確認試験による。
 本品の表示量に従い「ドキシソルピシン塩酸塩」10mg（力価）に対応する量を取り、メタノールに溶かし、100mLとする。この液5mLにメタノールを加えて50mLとした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長231～235nm、250～254nm、477～481nm及び493～497nmに吸収の極大を示し、528～538nmに吸収の肩を示す。

10. 製剤中の有効成分
の定量法³⁾

日本薬局方「注射用ドキシソルピシン塩酸塩」の定量法による。
 本品10個以上を取り、内容物の質量を精密に量る。「ドキシソルピシン塩酸塩」約10mg（力価）に対応する量を精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加えた後、移動相に溶かして正確に100mLとし、試料溶液とする。別にドキシソルピシン塩酸塩標準品約10mg（力価）に対応する量を精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加えた後、移動相を加えて100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するドキシソルピシンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ドキシソルピシン塩酸塩 (C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11} \cdot \text{HCl) の量 [mg (力価)]} = W_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

W_S ：ドキシソルピシン塩酸塩標準品の秤取量 [mg (力価)]

内標準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルの移動相溶液 (1→1000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム3gを薄めたリン酸(7→5000)1000mLに溶かす。
 この液にアセトニトリル1000mLを加える。

流量：ドキシソルピシンの保持時間が約8分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ドキシソルピシン、内標準物質の順に溶出し、その分離度は5以上であり、ドキシソルピシンのピークのシンメトリー係数は、0.8～1.2である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するドキシソルピシンのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

11. 力価

本品の力価は、ドキシソルピシン塩酸塩(C₂₇H₂₉NO₁₁・HCl)としての量を質量(力価)で示す。ドキシソルピシン塩酸塩標準品の1mgが1mg(力価)に対応する。

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物	ドキシソルビシノン ドキシソルビシンダイマー
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果及び 用法・用量

◇ドキシソルピシン塩酸塩通常療法

【効能・効果】

下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

【用法・用量】

肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合

- 1) 1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として10mg (0.2mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 2) 1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20mg (0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 3) 1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20～30mg (0.4～0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 4) 総投与量はドキシソルピシン塩酸塩として500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

悪性リンパ腫の場合

- 5) 上記1)～3) に従う。
- 6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。
 - (1) ドキシソルピシン塩酸塩として1日1回25～50mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。
 - (2) ドキシソルピシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) /m² (体表面積)、8日目は30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。
この方法を1クールとし、投与を繰り返す。
投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

V. 治療に関する項目

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 7) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として $60\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。

この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 8) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として $60\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 9) イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として $20\sim 30\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3~4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

本剤単剤では3)、4)に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 10) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として $20\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 11) ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として $9\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg (力価)}/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

12) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

- (1) 1日 20～40mg（力価）/m²（体表面積）を24時間持続点滴1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を24～96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。
- (2) 1日1回20～40mg（力価）/m²（体表面積）を静注または点滴静注1コース20～80mg（力価）/m²（体表面積）を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg（力価）/m²（体表面積）とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²（体表面積）以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2～3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

（ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法）

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30～60mg（力価）を20～40mLの日局生理食塩液に1～2mg（力価）/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1～2時間膀胱把持する。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg（力価）/m²（体表面積）を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg（力価）/m²以下とする。

V. 治療に関する項目

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- (2) 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

〔解説〕

(2) 悪性リンパ腫に対する本剤の投与により血液毒性及び心毒性等の有害事象が発現するおそれがあることから、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にする旨を追記した。(追記：2014年12月改訂時)

2. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法^{7,8)}

●ガイドライン引用文献概略

悪性リンパ腫に対する治療法として、国内外の主要なガイドラインにおいて、推奨グレードがカテゴリー1とされているドキシソルビシンを含むレジメンは「R-CHOP療法」、「ABVD療法」及び「mLSG15療法」である。これらのレジメンに関しては、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る文献があり、その内容は成書にも反映されている*。

国内の診療ガイドラインである「造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版⁹⁾」及び海外の診療ガイドラインである「NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology^{10,11)}」において、各レジメンで参照されている文献は以下の通りである。

※：一部変更承認申請時、2014年6月現在

①CHOP療法関連レジメン

文献番号	対象疾患	推奨レジメン	ドキシソルビシンの用法・用量		有効性 ^{※1}	
			1回投与量	投与間隔		
①	FL	R-CHOP	50mg/m ²	3週間間隔	奏効割合： 83～100% CR割合： 20～87% PFS ^{※2} ： 37%(10年時) ～93%(2年時) 生存割合 ^{※2} ： 44%(10年時) ～95%(2年時)	
		R-CHOP ^{注1)}	50mg/m ²	3週間間隔		
		MCL	R-CHOP	50mg/m ²		3週間間隔
	R-CHOP		50mg/m ²	3週間間隔		
	R-CHOP		50mg/m ²	3週間間隔		
	R-CHOP		50mg/m ²	3週間間隔		
	DLBCL		R-CHOP	50mg/m ²		3週間間隔
			R-CHOP ^{注2)}	50mg/m ²		3週間間隔
	②	FL	R-CHOP	50mg/m ²		3週間間隔
MCL		R-CHOP+R maintenance	50mg/m ²	3週間間隔		
DLBCL		R-CHOP+RT ^{注3)}	記載なし			
		R-CHOP+RT	50mg/m ²	3週間間隔		
		R-CHOP	50mg/m ²	3週間間隔		

FL : Follicular lymphoma (濾胞性リンパ腫)、MCL : Mantle cell lymphoma (マンテル細胞リンパ腫)、DLBCL : Diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫)
 CHOP : シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン (プレドニゾン)、R : リツキシマブ、RT : 放射線療法 (Radiotherapy)

※1 : 文献から確認し得た有効性の太枠での範囲

※2 : 全文献で最も低い割合～最も高い割合

① : 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 引用文献

② : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 引用文献

注 1) CHOP+MoAb (モノクローナル抗体療法) での評価

注 2) CHOP での評価

注 3) CHOP+RT での評価

② ABVD 療法関連レジメン

文献番号	対象疾患	推奨レジメン	ドキソルビシンの用法・用量		有効性※ ¹
			1回投与量	投与間隔	
①	HL	ABVD	25mg/m ²	2週間間隔	CR割合 : 82～97% FFTF (5年時) : 81～93% 生存割合 (5年時) : 73～97%
		ABVD+RT	25mg/m ²	2週間 (13日) 間隔	
②	HL	ABVD±RT ^{注1)}	25mg/m ²	2週間間隔	
			25mg/m ²	2週間間隔	
		ABVD±RT	25mg/m ²	2週間間隔	
		ABVD±RT ^{注2)}	25mg/m ²	2週間間隔	

HL : Hodgkin lymphoma (ホジキンリンパ腫)、ABVD : ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン

※1 : 文献から確認し得た有効性の太枠での範囲

① : 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 引用文献

② : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 引用文献

注 1) ABVD+RT での評価

注 2) ABVD での評価

③ mLSG15 療法関連レジメン

文献番号	対象疾患	推奨レジメン	ドキソルビシンの用法・用量		有効性※ ¹
			1回投与量	投与間隔	
①	ATL	mLSG15	1コース内 1日目 : 40mg/m ² 8日目 : 30mg/m ²	4週間間隔	奏効割合 : 72% CR割合 : 40% 1年PFS : 28% 3年生存割合 : 24%

ATL : Adult T-cell leukaemia-lymphoma (成人 T 細胞白血病リンパ腫)、mLSG15 : ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン、ラニムスチン、ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、シタラビン、メトトレキサート (VCAP-AMP-VECP)

※1 : 文献から確認し得た有効性の太枠での範囲

① : 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 引用文献

V. 治療に関する項目

●日本人患者に係る文献概略

①CHOP療法関連レジメン

直接比較はできないものの、CHOP療法関連レジメン (biweekly-CHOP療法を含む) による日本人における有効性は、ガイドライン文献に準じているものと考えられた。

文献番号	対象疾患	推奨レジメン	ドキシソルビシンの用法・用量		有効性 ^{*1}
			1回投与量	投与間隔	
22 ³³⁾	NHL	R-CHOP-21	50mg/m ²	3週間間隔	奏効割合： 64～91% CR割合： 41～78% PFS ^{*2} ： 23%(7年時) ～59%(2年時) 生存割合 ^{*2} ： 25%(5年時) ～97%(7年時)
		R-CHOP-14	50mg/m ²	2週間間隔	
23 ³⁴⁾		CHOP-21	50mg/m ²	3週間間隔	
		CHOP-14	50mg/m ²	2週間間隔	
24 ³⁵⁾		CHOP+concurrent R	50mg/m ²	3週間間隔	
		CHOP+sequential R	50mg/m ²	3週間間隔	
25 ³⁶⁾		CHOP	30mg/m ²	4週間間隔	
27 ³⁷⁾		Biweekly CHOP	50mg/m ²	2週間間隔	
28 ³⁸⁾		Biweekly CHOP	50mg/m ²	2週間間隔	
		Dose-escalated CHOP	70mg/m ²	3週間間隔	
29 ³⁹⁾		CHOP	30mg/m ²	21-35日間隔	
30 ⁴⁰⁾	CHOP	45mg/m ²	3-4週間間隔		
31 ⁴¹⁾	CHOP	40mg/m ²	3週間間隔		

NHL：Non-Hodgkin lymphoma (非ホジキンリンパ腫)

CHOP-14：1コース2週間とするCHOP療法 (biweekly CHOP)、CHOP-21：1コース3週間とする標準的CHOP療法 (standard CHOP)

※1：文献から確認し得た有効性の大概での範囲

※2：全文献で最も低い割合～最も高い割合

②ABVD療法関連レジメン

日本人患者を対象としたABVD療法に関する無作為化比較試験による、生存期間をエンドポイントとしたエビデンスは存在しないものの、本邦においてC-MOPP^{*1}/ABVD^{*2}交代療法 (JCOG8905)⁴²⁾ とABVD療法 (JCOG9305)⁴³⁾ の臨床試験報告があり、その成績はガイドライン文献11²⁶⁾ と同等の結果であった。JCOG9305試験は、限局期ホジキンリンパ腫に対してABVD療法を選択する際の推奨グレード (カテゴリー2A) の根拠資料として、「造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版⁹⁾」に引用されている。

※1：C-MOPP (シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン)

※2：ABVD (ABVDよりブレオマイシン、ダカルバジンを減量した療法)

③mLSG15療法関連レジメン

造血器腫瘍診療ガイドラインでは、日本人患者を対象とした文献10³²⁾ を根拠文献として、初発高悪性度ATLに対してmLSG15療法を推奨している。(上記「ガイドライン引用文献概略③mLSG15療法関連レジメン」の項参照)

<参考：0761-003試験>

【CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者（化学療法未治療患者）】

●モガムリズマブ国内後期第Ⅱ相試験：0761-003 試験^{44, 45)}

試験デザイン

多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験

対象

CCR4 陽性の ATL 患者（化学療法未治療患者）

主な登録基準

- ・本試験登録前 2 週間以内にリンパ腫研究グループ分類により、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子*1 を有する慢性型と診断された患者
*1：BUN 高値、LDH 高値又はアルブミン低値のいずれかを有する
- ・登録までに ATL に対する治療が施行されていない患者。ただし、副腎皮質ホルモン製剤の単独使用、並びに皮膚病変に対する局所的な放射線療法及び紫外線療法は除く。
- ・PS が 0～2 の患者 [治験参加同意文書提出時]

主な除外基準

- ・造血幹細胞移植等の移植療法を実施することが確定している患者
- ・登録日前 12 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又はドキソルビシン（DXR）により悪化すると考えられる心疾患を有する患者

試験方法

適格性が確認された患者を、mLSG15 群又は mLSG15+モガムリズマブ群（以下 M+mLSG15 群）に 1：1 で無作為に割り付けた。mLSG15 群の被験者には、VCAP 療法、AMP 療法、VECP 療法の 3 つの化学療法（4 週、投与延期がない場合は 28 日間）を 1 コースとして合計 4 コース行い、第 2、第 4 コース VCAP 療法開始前（Day -2～-1）にシタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内注入を行った（mLSG15 療法）。また、M+mLSG15 群の被験者には、mLSG15 療法に加えて、VCAP 療法投与日（Day1）及び VECP 療法投与開始日（Day15）を基準として、モガムリズマブ 1.0mg/kg を 2 週間間隔で 8 回の静脈内投与を行った。

VCAP 療法：ピンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、プレドニゾロン

AMP 療法：ドキソルビシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン

VECP 療法：ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン

主要評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果による完全寛解 [CR, CRu]）

副次評価項目

- ・抗腫瘍効果（総合最良効果による奏効 [CR, CRu, PR]）
- ・抗腫瘍効果（病変部位別最良効果による完全寛解及び奏効）
- ・無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）

症例数（安全性解析対象集団、括弧内は有効性解析対象集団）

53 例（53 例）

V. 治療に関する項目

結果

●主要評価項目

・抗腫瘍効果（総合最良効果による完全寛解〔CR、CRu〕）

完全寛解率は、M+mLSG15群が51.7%（15/29例）（95%CI：32.5～70.6%）、mLSG15群が33.3%（8/24例）（95%CI：15.6～55.3%）であり、完全寛解率の差（〔M+mLSG15群〕－mLSG15群）は18.4%（95%CI：－8.9～43.8%）であった。

（総合最良効果）

投与群	N (例)	総合最良効果 ^{a)} (例)						完全寛解 患者数 ^{b)} (例)	完全寛解率 ^{c)} (%) (95%信頼区間)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
M+mLSG15群	29	9	6	10	1	2	1	15	51.7 (32.5～70.6)
mLSG15群	24	5	3	10	2	2	2	8	33.3 (15.6～55.3)

a) CR:完全寛解、CRu:不確定完全寛解、PR:部分寛解、SD:安定した病状、
PD:病勢の進行、NE:評価不能

b) CR患者数+CRu患者数

c) 完全寛解患者数/対象患者数 (N) ×100

●副次評価項目

・抗腫瘍効果（総合最良効果による奏効〔CR、CRu、PR〕）

奏効率は、M+mLSG15群が86.2%（25/29例）（95%CI：68.3～96.1%）、mLSG15群が75.0%（18/24例）（95%CI：53.3～90.2%）であり、奏効率の差（〔M+mLSG15群〕－mLSG15群）は11.2%（95%CI：－15.9～36.9%）であった。

（総合最良効果）

投与群	N (例)	総合最良効果 ^{a)} (例)						奏効患者 数 ^{b)} (例)	奏効率 ^{c)} (%) (95%信頼区間)
		CR	CRu	PR	SD	PD	NE		
M+mLSG15群	29	9	6	10	1	2	1	25	86.2 (68.3～96.1)
mLSG15群	24	5	3	10	2	2	2	18	75.0 (53.3～90.2)

a) CR:完全寛解、CRu:不確定完全寛解、PR:部分寛解、SD:安定した病状、
PD:病勢の進行、NE:評価不能

b) CR患者数+CRu患者数+PR患者数

c) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

・抗腫瘍効果（病変部位別最良効果による完全寛解及び奏効）

投与群	部位	N (例)	最良効果 ^{a)} (例)						完全寛解 ^{b)}		奏効 ^{c)}	
			CR	CRu	PR	SD	PD	NE	(例)	(%) ^{d)}	(例)	(%) ^{e)}
M+mLS G15群	末梢血	14	14	...	0	0	0	0	14	100.0	14	100.0
	標的病変	26	10	14	0	0	1	1	24	92.3	24	92.3
	皮膚病変	8	4	...	2	1	0	1	4	50.0	6	75.0
	末梢血以外の病変	27	7	6	10	1	2	1	13	48.1	23	85.2
mLS G15群	末梢血	7	3	...	4	0	0	0	3	42.9	7	100.0
	標的病変	22	7	9	1	2	2	1	16	72.7	17	77.3
	皮膚病変	5	3	...	1	1	0	0	3	60.0	4	80.0
	末梢血以外の病変	23	5	3	9	2	2	2	8	34.8	17	73.9

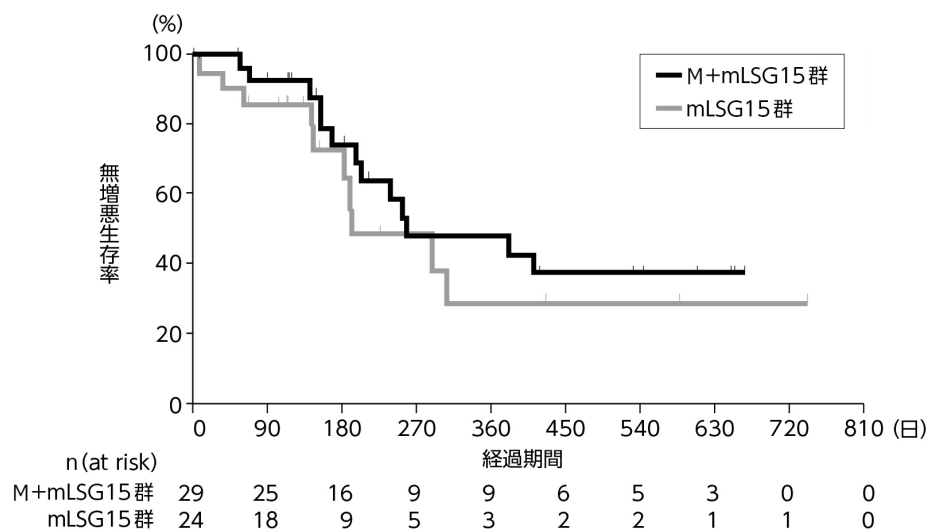
- a) CR: 完全寛解、CRu: 不確定完全寛解、PR: 部分寛解、SD: 安定した病状、PD: 病勢の進行、NE: 評価不能、...: 評価カテゴリーなし
- b) CR 患者数+CRu 患者数
ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR 患者数のみ
- c) CR 患者数+CRu 患者数+PR 患者数
ただし、末梢血及び皮膚病変の場合は、CR 患者数+PR 患者数
- d) 完全寛解患者数/対象患者数 (N) ×100
- e) 奏効患者数/対象患者数 (N) ×100

・無増悪生存期間（PFS）

有効性解析対象 53 例（M+mLSG15 群 29 例、mLSG15 群 24 例）の PFS を示した。なお、PFS のフォローアップ期間は以下の式より算出した。

抗腫瘍効果判定委員会によるPD確認日/死亡日/打ち切り日 - mLSG15（第1コース VCAP療法）開始日+1

mPFS（PFS の Kaplan-Meier 法により推定した 50%点）は、M+mLSG15 群が 259 日、mLSG15 群が 192 日であった。



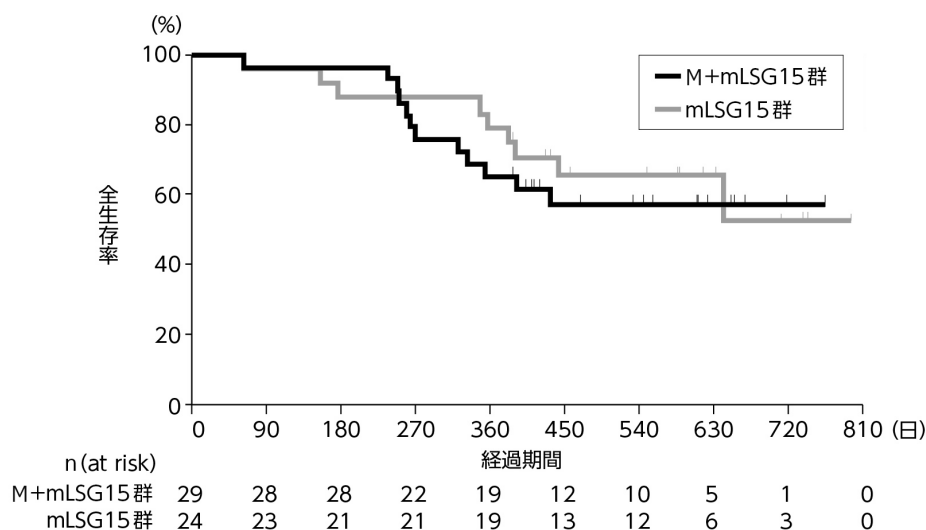
V. 治療に関する項目

・全生存期間 (OS)

有効性解析対象 53 例の OS を示した。なお、OS のフォローアップ期間は以下の式より算出した。

死亡日/打ち切り日 - mLSG15 (第1コースVCAP療法) 開始日 + 1

Kaplan-Meier 法により推定した全生存期間中央値は、死亡日調査時点での生存割合が 50%以上であったため算出不能であった。



●安全性

副作用 (臨床検査値異常を含む) は M+mLSG15 群 (29 例) 及び mLSG15 群 (24 例) のすべての被験者に発現した。事象別 (発現割合が 20%以上) では、M+mLSG15 群で好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少が各 29 例 (100%)、貧血及びリンパ球数減少が各 28 例 (96.6%)、発熱性好中球減少症が 26 例 (89.7%)、発熱及び脱毛症が 23 例 (79.3%)、食欲減退が 21 例 (72.4%)、体重減少が 19 例 (65.5%)、悪心及び便秘が各 18 例 (62.1%)、口内炎が 15 例 (51.7%)、倦怠感が 13 例 (44.8%)、嘔吐及び頭痛が各 12 例 (41.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血糖及び味覚異常が各 11 例 (37.9%)、下痢及び血中アルブミン減少が各 10 例 (34.5%)、浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ナトリウム減少及び末梢性ニューロパチーが各 8 例 (27.6%)、悪寒、血中カリウム減少、血中乳酸脱水素酵素増加、口腔咽頭痛及び丘疹性皮疹が各 7 例 (24.1%) に発現した。

mLSG15 群では、好中球数減少、血小板数減少及びリンパ球数減少が各 23 例 (95.8%)、白血球数減少及び貧血が各 22 例 (91.7%)、発熱性好中球減少症が 21 例 (87.5%)、脱毛症が 18 例 (75.0%)、食欲減退、便秘、悪心及び倦怠感が各 15 例 (62.5%)、発熱が 14 例 (58.3%)、体重減少及び口内炎が各 13 例 (54.2%)、血中アルブミン減少が 11 例 (45.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 10 例 (41.7%)、味覚異常及び不眠症が各 9 例 (37.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び末梢性ニューロパチーが各 8 例 (33.3%)、下痢、嘔吐、高血糖及び頭痛が各 7 例 (29.2%)、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 6 例 (25.0%)、浮腫、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、血中クレアチニン増加、背部痛及び皮膚乾燥が各 5 例 (20.8%) に発現した。

Grade 3 以上の副作用は、両群のすべての被験者に発現した。なお、両群ともに好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び血小板数減少のほとんどは Grade 4 であった。

死亡に至った有害事象として、M+mLSG15 群において敗血症性ショック及び疾患進行が各 1 例に発現した。両事象ともにモガムリズマブとの因果関係は「関連なし」と判断されたが、敗血症性ショックについては、mLSG15 との因果関係が「関連あり」と判断された。

mLSG15 との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象として、菌血症及び肺炎が各 3 例、間質性肺疾患、感染、サイトメガロウイルス感染及び発熱性好中球減少症が各 2 例、肺臓炎、ウイルス性脳炎、腸炎、サイトメガロウイルス性肺炎、全身紅斑、骨髄異形成症候群、虚血性大腸炎、帯状疱疹、口腔障害、神経因性膀胱、剥脱性発疹、イレウス、胆嚢炎及び出血性膀胱炎が各 1 例に認められた。

[副作用名は MedDRA/J v15.1 PT、Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じた]

44) 協和発酵キリン株式会社 社内資料：0761.003試験（CCR4陽性の化学療法未治療 ATL国内第Ⅱ相臨床試験）

45) 協和発酵キリン株式会社 社内資料：臨床概要（個々の試験のまとめ）

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

- 1) 無作為化並行用量
反応試験
- 2) 比較試験
- 3) 安全性試験
- 4) 患者・病態別試験

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特
定使用成績調査
(特別調査)・製造
販売後臨床試験
(市販後臨床試験)

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アクリルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：腫瘍細胞

作用機序

移植がんに対して広い抗がんスペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma、Sarcoma 180、Hepatoma MH-134、Lymphoma 6C₃ HEDOG、L-1210、吉田肉腫などに対して強い抗腫瘍効果を示す。マイトマイシンC、フルオロウラシルなどの多剤耐性吉田肉腫にも抗腫瘍効果を有し、アントラサイクリン系抗がん薬以外の他の抗腫瘍薬と交差耐性を示さない。作用機序は腫瘍細胞のDNAと複合体を形成することによって、DNA polymeraseやRNA polymerase反応を阻害し、DNA複製、RNAの合成、ひいてはたん白合成を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

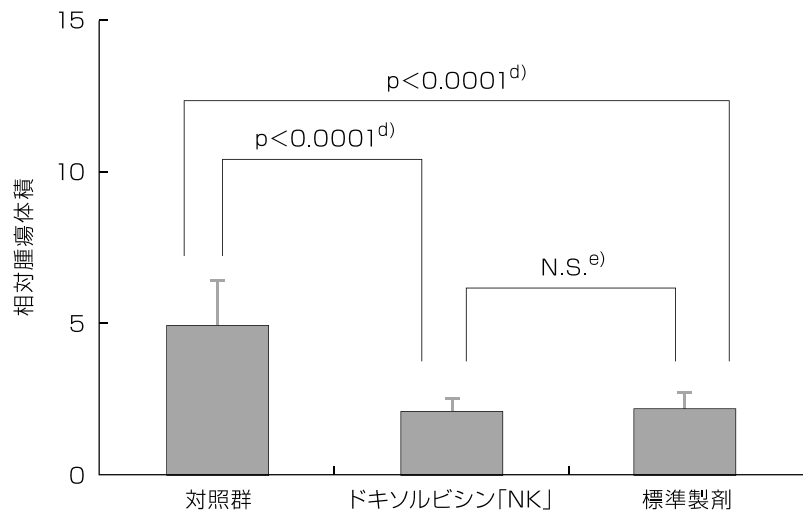
ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」のヌードマウス皮下移植ヒト乳がん MC-11-JCK に対する抗腫瘍効果⁴⁾

ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」と標準製剤との効果の同等性を確認するために、ヌードマウス皮下に移植したヒト乳がん MC-11-JCK に対する抗腫瘍効果を比較検討した。

投与量は 12 mg/kg とし、投与開始日を day0 として尾静脈内に単回投与した。対照群は無処置とした。両薬剤の抗腫瘍効果の判定及び比較は day14 の相対腫瘍体積(投与開始日を 1 とした)を用いて行った。統計解析にはいずれも各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用い、抗腫瘍効果の判定は対照群に対する Dunnett 型多重比較を行った。抗腫瘍効果の比較は両薬剤間で t 検定を行い、相対腫瘍体積に有意な差が認められない場合に「抗腫瘍効果に差がない」と判定した。

ヌードマウス皮下に移植したヒト乳がん MC-11-JCK において、両薬剤投与群共に相対腫瘍体積は対照群に比して有意 ($p < 0.0001$) に小さく、腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、両薬剤投与群の相対腫瘍体積を Student の t 検定により比較したところ、有意な差は認められず ($p = 0.918$)、ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10 mg「NK」は標準製剤と効果に差がないことが明らかとなった。

VI. 薬効薬理に関する項目



群	投与量 ^{a)} (mg/kg)	相対腫瘍体積 ^{b)} (平均値±標準偏差)	P 値 ^{c)}		T/C ^{f)} (%)	治癒数 /例数	毒性死数 /例数
			vs ^{d)} 対照群	vs ^{e)} 標準製剤			
対照群	0	4.89±1.53	—	—	100	0/10	0/10
ドキソルビシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	12	2.08±0.47	<0.0001	0.918	42.5	0/10	0/10
標準製剤	12	2.12±0.61	<0.0001	—	43.4	0/10	0/10

a) 薬剤は尾静脈内に単回投与、対照群は無処置とした。

b) 薬剤投与開始日 (day0) の平均腫瘍体積を 1 としたときの day14 の平均腫瘍体積。

c) Day14 の各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用いたパラメトリック手法による統計解析値。

d) 対照群に対する Dunnett 型多重比較。

e) 標準製剤群に対する Student の t 検定。

f) T/C (%) = (薬剤投与群の day14 における平均相対腫瘍体積/対照群の同日における平均相対腫瘍体積) × 100。

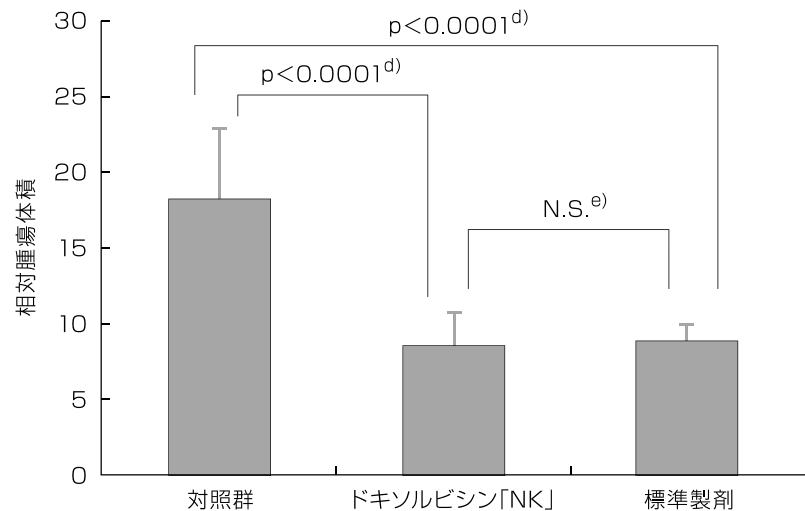
VI. 薬効薬理に関する項目

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg 「NK」 の SCID マウス皮下移植ヒト悪性リンパ腫 Case2 に対する抗腫瘍効果⁴⁾

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg 「NK」 と標準製剤との効果の同等性を確認するために、SCID マウス皮下に移植したヒト悪性リンパ腫 Case2 に対する抗腫瘍効果を比較検討した。

投与量は 6 mg/kg とし、投与開始日を day0 として尾静脈内に単回投与した。対照群は無処置とした。両薬剤の抗腫瘍効果の判定及び比較は day11 の相対腫瘍体積 (投与開始日を 1 とした) を用いて行った。統計解析にはいずれも各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用い、抗腫瘍効果の判定は対照群に対する Dunnett 型多重比較を行った。抗腫瘍効果の比較は両薬剤間で t 検定を行い、相対腫瘍体積に有意な差が認められない場合に「抗腫瘍効果に差がない」と判定した。

SCID マウス皮下に移植したヒト悪性リンパ腫 Case2 において、両薬剤投与群共に相対腫瘍体積は対照群に比して有意 ($p < 0.0001$) に小さく、腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、両薬剤投与群の相対腫瘍体積を Student の t 検定により比較したところ、有意な差は認められず ($p = 0.548$)、ドキソルビシン塩酸塩注射用 10 mg 「NK」 は標準製剤と効果に差がないことが明らかとなった。



VI. 薬効薬理に関する項目

群	投与量 ^{a)} (mg/kg)	相対腫瘍体積 ^{b)} (平均±SD)	P 値 ^{c)}		T/C ^{f)} (%)	治癒数 /例数	毒性死数 /例数
			vs ^{d)} 対照群	vs ^{e)} 標準製剤			
対照群	0	18.20±4.71	—	—	100	0/10	0/10
ドキソルピシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	6	8.47±2.31	<0.0001	0.548	46.5	0/10	0/10
標準製剤	6	8.78±1.22	<0.0001	—	48.2	0/10	0/10

a) 薬剤は尾静脈内に単回投与、対照群は無処置とした。

b) 薬剤投与開始日 (day0) の平均腫瘍体積を 1 としたときの day11 の平均腫瘍体積。

c) Day11 の各個体の相対腫瘍体積を対数変換した数値を用いたパラメトリック手法による統計解析値。

d) 対照群に対する Dunnett 型多重比較。

e) 標準製剤群に対する Student の t 検定。

f) $T/C (\%) = (\text{薬剤投与群の day11 における平均相対腫瘍体積} / \text{対照群の同日における平均相対腫瘍体積}) \times 100$ 。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

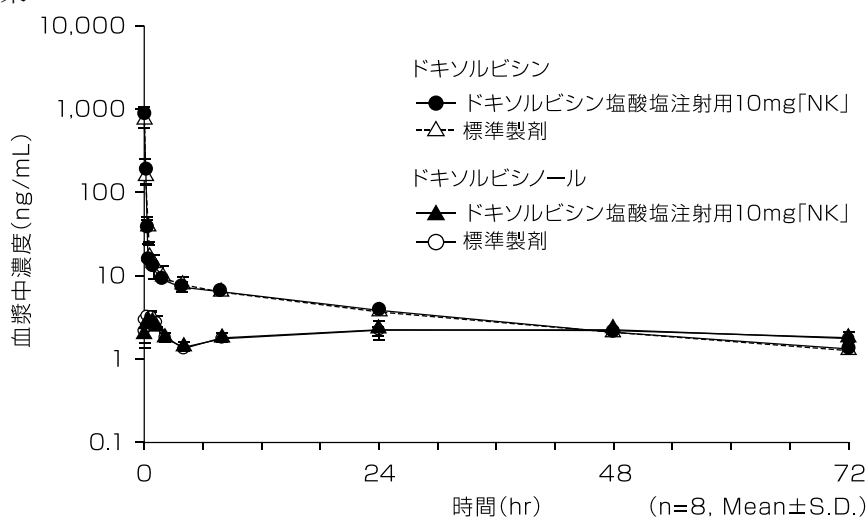
〈参考〉⁵⁾

ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 又は標準製剤 10mg をイヌに投与したときの未変化体（ドキシソルビシン）及び活性代謝物（ドキシソルビシノール）の血漿中濃度を測定し、両製剤の生物学的同等性を検討した。ドキシソルビシンにおける AUC_{0-t} 及び C_{5min} 、ドキシソルビシノールにおける AUC_{0-t} 及び C_{max} の対数変換データを用いて算出したドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 及び標準製剤 10mg の平均値の差の 90%信頼区間は共に $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあることから、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」 [薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日] に準拠）

1) 試験方法

2 剤 2 期のクロスオーバー法により、イヌ 8 頭（4 頭 × 2 群）においてドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 及び標準製剤 10mg を前肢橈側皮静脈内単回投与（投与量：1.0 mg/kg）し、投与前、投与後 5、10、20、40 分、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間の時点で採血した。

2) 結果



イヌにおける血漿中ドキシソルビシン及びドキシソルビシノール濃度の推移

VII. 薬物動態に関する項目

薬物動態パラメータ
ドキシソルピシン

	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	C _{5min} (ng/mL)
ドキシソルピシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	512±64.6	847±238
標準製剤	489±30.1	764±127
90%信頼区間	log (0.961)～log (1.13)	log (0.959)～log (1.23)

(n=8, Mean±S. D.)

ドキシソルピシノール

	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
ドキシソルピシン塩酸塩 注射用 10mg 「NK」	142±18.9	3.32±0.619
標準製剤	142±22.4	3.01±0.564
90%信頼区間	log (0.947)～log (1.06)	log (1.01)～log (1.21)

(n=8, Mean±S. D.)

(2) 最高血中濃度到達
時間³⁾

静脈内投与直後

(3) 臨床試験で確認さ
れた血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の
影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュ
レーション）解
析により判明し
た薬物体内動態
変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的
パラメータ

(1) コンパートメン
トモデル

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラ ビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	通過しない ⁶⁾
(2) 血液-胎盤関門通 過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への 移行性	該当資料なし
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝 経路 ^{3), 6)}	<p>代謝部位：肝臓</p> <p>代謝経路</p> <p>NADPH 依存性の aldo-keto reductase 及び microsomal glycosidase によりそれぞれ adriamycinol と deoxyadriamycin aglycone を生じる。更に deoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglycone に代謝され硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。</p>

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 ³⁾	NADPH 依存性の aldo-keto reductase 及び microsomal glycosidase
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路 ³⁾	尿中、ふん中
(2) 排泄率 ³⁾	尿中：23% ふん中 (7 日間の総排泄率)：14～45%
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

- (1) **ドキソルピシン塩酸塩 リポソーム注射剤との取違えに注意すること。**
[「6. 重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (3) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 心機能異常又はその既往歴のある患者
[心筋障害があらわれることがある。]
- (2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
- (2) 肝障害又は腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (3) 感染症を合併している患者
[骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
- (4) 高齢者
[「9. 高齢者への投与」の項参照]
- (5) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤と有効性、安全性及び薬物動態等が異なるドキソルビシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤があることから、本剤とドキソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤との取違えに注意すること。
- (2) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
- (3) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (6) 24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。
- (7) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) **心筋障害**、更に**心不全**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、総投与量が**500mg/m²**を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
- 2) **汎血球減少**、**貧血**、**白血球減少**、**好中球減少**、**血小板減少等**の**骨髄機能抑制及び出血**があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **ショック**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 膀胱腔内注入療法によって**萎縮膀胱**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	頻度不明
心臓	心電図異常、頻脈、不整脈、胸痛
肝臓	肝障害
腎臓	蛋白尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢
皮膚	脱毛、色素沈着
精神神経系	倦怠感、頭痛
泌尿器(膀注時)	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿、残尿感
呼吸器	気胸・血胸(肺転移症例)
過敏症	発疹
その他	発熱、鼻出血

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	該当資料なし
9. 高齢者への投与	<p>高齢者への投与 高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 [動物実験(ラット)で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]</p>
11. 小児等への投与	<p>小児等への投与 小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。 なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。 [「1. 警告」、「6. 重要な基本的注意」の項(7)(8)参照]</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	<p>適用上の注意 (1) 投与経路 1) 皮下、筋肉内投与はしないこと。 2) 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。 (2) 投与时 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。 2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 調製時

- 1) 本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ（注射筒）を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。
- 2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg（力価）当たり1mL以上で速やかに行うこと。
[微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。]
- 3) 溶解後速やかに使用すること。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 ドキシソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」 劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ドキシソルビシン塩酸塩 毒薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：2 年（バイアル及び外箱に表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意 注意点	
(1) 薬局での取り扱いについて	該当資料なし
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	ドキシソルビシン塩酸塩注射用10mg 「NK」：10バイアル ドキシソルビシン塩酸塩注射用50mg 「NK」：1 バイアル
7. 容器の材質	バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分：アドリアシン注用 10 同効薬：アクリルビシン塩酸塩、アムルビシン塩酸塩、イダルビシン塩酸塩、エ ピルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ピラルビシン塩酸塩等のア ントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質
9. 国際誕生年月日	1971 年(イタリア) (ドキシソルビシン塩酸塩製剤)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<製造販売承認年月日> 2010 年 1 月 15 日

<承認番号>
 ドキソルビシン塩酸塩注射用10mg「NK」：22200AMX00020
 ドキソルビシン塩酸塩注射用50mg「NK」：22200AMX00021

11. 薬価基準収載年月日

2010年5月28日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果及び用法・用量追加年月：2014年12月
 効能・効果及び用法・用量追加内容
 悪性リンパ腫（V. 治療に関する項目の1. 参照）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ドキソルビシン塩酸塩 注射用10mg「NK」	119832401	4235402D1048	621983201
ドキソルビシン塩酸塩 注射用50mg「NK」	119833101	4235402D2028	621983301

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第15改正日本薬局方解説書 C-2690-2694 2006 (廣川書店)
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 第15改正日本薬局方 第一追補解説書 C-219-221 2008 (廣川書店)
- 4) 日本化薬株式会社 社内資料：薬効薬理試験
- 5) 日本化薬株式会社 社内資料：薬物動態試験
- 6) グッドマン・ギルマン薬理書下 第11版 1736 2007 (廣川書店)
- 7) 協和発酵キリン株式会社 社内資料：臨床的有効性
- 8) 協和発酵キリン株式会社 社内資料：臨床に関する概括評価
- 9) 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版株式会社 (東京)
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's lymphomas. Version 2; 2014.
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin lymphoma. Version 2; 2014.
- 12) Hiddemann, W. et al. : Blood. 106, 3725 (2005)
- 13) Fisher, R.I. et al. : J Clin Oncol. 23, 8447 (2005)
- 14) Howard, O.M. et al. : J Clin Oncol. 20, 1288 (2002)
- 15) Lenz, G. et al. : J Clin Oncol. 23, 1984 (2005)
- 16) Tam, C.S. et al. : Blood. 113, 4144 (2009)
- 17) Schulz, H. et al. : J Natl Cancer Inst. 99, 706 (2007)
- 18) Pfreundschuh, M. et al. : Lacet Oncol. 7, 379 (2006)
- 19) Fisher, R.I. et al. : N Engl J Med. 328, 1002 (1993)
- 20) Coiffier, B. et al. : N Engl J Med. 346, 235 (2002)
- 21) Czuczman, M.S. et al. : J Clin Oncol. 22, 4711 (2004)
- 22) Kluin-Nelemans, H.C. et al. : N Eng J Med. 367, 520 (2012)
- 23) Horning, S.J. et al. : J Clin Oncol. 22, 3032 (2004)
- 24) Persky, D.O. et al. : J Clin Oncol. 26, 2258 (2008)
- 25) Coiffier, B. et al. : Blood. 116, 2040 (2010)
- 26) Canellos, G.P. et al. : N Engl J Med. 327, 1478 (1992)
- 27) Engert, A. et al. : J Clin Oncol. 25, 3495 (2007)
- 28) Eich, H.T. et al. : J Clin Oncol. 28, 4199 (2010)
- 29) Engert, A. et al. : N Engl J Med. 363, 640 (2010)
- 30) Meyer, R.M. et al. : N Engl J Med. 366, 399 (2012)
- 31) Bonadonna, G. et al. : J Clin Oncol. 22, 2835 (2004)
- 32) Tsukasaki, K. et al. : J Clin Oncol. 25, 5458 (2007)
- 33) Watanabe, T. et al. : J Clin Oncol. 29, 3990 (2011)
- 34) Ohmachi, K. et al. : Ann Oncol. 22, 1382 (2011)
- 35) Tobinai, K. et al. : Cancer Sci. 101, 2579 (2010)
- 36) Mori, M. et al. : Int J Hematol. 81, 246 (2005)
- 37) Tsurumi, H. et al. : J Cancer Res Clin Oncol. 130, 107 (2004)
- 38) Itoh, K. et al. : Ann Oncol. 13, 1347 (2002)

- 39) Aoki, S. et al. : J Exp Clin Cancer Res. 17, 465 (1998)
- 40) Takagi, T. et al. : Int J Hematol. 57, 67 (1993)
- 41) Kimura, I. et al. : Jpn J Cancer Chemother. 13, 2813 (1986)
- 42) Takenaka T. et al. : Jpn J Clin Oncol. 30, 146 (2000)
- 43) Ogura M. et al. : Int J Hematol. 92, 713 (2010)
- 44) 協和発酵キリン株式会社 社内資料 : 0761-003 試験 (CCR4 陽性の化学療法未治療 ATL 国内第Ⅱ相臨床試験)
- 45) 協和発酵キリン株式会社 社内資料 : 臨床概要 (個々の試験のまとめ)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|-------|
| 1. 主な外国での発売
状況 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当しない |

XIII. 備考

その他の関連資料

- 1. ドキソルビシン「NK」10mg(力価)と輸液との配合変化**

ドキソルビシン「NK」10mg(力価)を生理食塩液5mLに溶解して各種輸液と混合し、室温・室内散光下で24時間(配合直後、1時間後、6時間後、24時間後)保存して各時点における外観、pH、ドキソルビシン含量を測定した。その結果、24時間保存後、室温・室内散光下におけるドキソルビシンの残存率は91%~96%であり、わずかに含量の低下がみられた。外観、pHには変化は認められなかった。(表1)
- 2. ドキソルビシン「NK」10mg(力価)の溶解後の安定性**

ドキソルビシン「NK」10mg(力価)を注射用水、生理食塩液それぞれ5mLに溶解し、室温・室内散光下及び冷所(5℃)7日間(配合直後、24時間後、72時間後、7日後)保存して各時点における外観、pH、ドキソルビシン含量を測定した。その結果、7日間保存後(1)室温・室内散光下におけるドキソルビシンの残存率は生理食塩液で99.7%、注射用水で95.8%であった。(2)冷所におけるドキソルビシンの残存率は生理食塩液で101.1%、注射用水で99.1%であった。両保存条件とも外観、pHには変化は認められなかった。(表2)
- 3. ドキソルビシン「NK」10mg(力価)とアドリアシン10mgとの混合後の安定性**

ドキソルビシン「NK」10mg(力価)及びアドリアシン10mgを生理食塩液5mLに溶解し、両液を等量混合した液につき、室温・室内散光下で24時間(配合直後、1時間後、6時間後、24時間後)保存して各時点における外観、pH、ドキソルビシン含量を測定した。その結果、24時間保存後、室温・室内散光下におけるドキソルビシンの残存率は98.3%であり、外観、pHには変化は認められなかった。(表3)

XIII. 備考

表1 輸液との配合変化

配合条件：ドキシソルピシン塩酸塩注射用 10mg「NK」＋生理食塩液 5mL (pH：5.16)

保存条件：室温 (25±3℃)、室内散光下 (500±30Lux)

配合薬剤	項目	開始時	1時間後	6時間後	24時間後
生理食塩液 500mL pH：6.06	pH	6.76	6.71	5.95	5.89
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.3	98.5	95.0
5%ブドウ糖液 500mL pH：6.28	pH	6.76	6.76	6.70	6.64
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.5	98.2	95.0
ソリターT3号 500mL pH：5.45	pH	5.49	5.49	5.50	5.47
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.4	98.4	94.8
リングル液 500mL pH：6.26	pH	6.45	6.46	6.18	5.91
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.5	99.8	96.0
5%フルクトン注 500mL pH：3.99	pH	3.94	3.94	3.99	4.01
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.1	98.6	96.8
ハイカリック液1号 700mL pH：4.49	pH	4.46	4.46	4.51	4.51
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.3	97.0	92.4
ハイカリック液2号 700mL pH：4.45	pH	4.43	4.43	4.48	4.48
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.0	97.5	93.0
ハイカリック液3号 700mL pH：4.03	pH	4.00	4.01	4.05	4.05
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	96.5	95.8	93.7
ハイカリック液NC-H 700mL pH：4.56	pH	4.53	4.54	4.57	4.58
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	97.8	96.7	91.6
ハイカリック液NC-L 700mL pH：4.62	pH	4.61	4.62	4.62	4.60
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.1	97.4	91.5
ハイカリック液NC-N 700mL pH：4.59	pH	4.57	4.59	4.62	4.58
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	98.4	97.7	91.4
アミカリック 500mL (100mL)* pH：5.21	pH	5.21	5.20	5.20	5.16
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.4	99.8
アミゼットB 200mL pH：6.48	pH	6.50	6.49	6.48	6.47
	外観	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明	赤橙色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.6	97.6	93.2

*アミカリック 500mL から 100mL を用いた。

※溶解後速やかに使用すること

表2 溶解後の安定性

(1) 室温 (25±3℃)、室内散光下 (500±30Lux) における安定性

配合条件：ドキソルビシン「NK」10mg/5mL

配合薬剤	項目	開始時	24 時間後	72 時間後	7 日後
生理食塩液 pH : 6.06	pH	5.16	5.05	4.86	4.61
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.9	100.0	99.7
注射用水 pH : 6.41	pH	5.45	5.42	5.04	4.57
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	98.6	97.3	95.8

※溶解後速やかに使用すること

(2) 冷所 (5±2℃) における安定性

配合条件：ドキソルビシン「NK」10mg/5mL

配合薬剤	項目	開始時	24 時間後	72 時間後	7 日後
生理食塩液 pH : 6.06	pH	5.16	5.18	5.13	5.08
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.6	101.1
注射用水 pH : 6.41	pH	5.45	5.65	5.59	5.36
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	99.7	99.3	99.1

※溶解後速やかに使用すること

表3 アドリアシン 10mg との混合後の安定性

配合条件：ドキソルビシン「NK」10mg/5mL (pH : 5.16)

保存条件：室温 (25±3℃)、室内散光下 (500±30Lux)

配合薬剤	項目	開始時	1 時間後	6 時間後	24 時間後
アドリアシン 10mg (生理食塩液 5mL) pH : 5.57	pH	5.62	5.63	5.47	5.32
	外観	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	残存率 (%)	100.0	98.3	98.6	98.3

※溶解後速やかに使用すること

バイアル内の陰圧設定の目安

(自然にバイアル内に注入される溶解液量)

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」	約 3mL
ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」	約 5mL

参考資料

ドキシソルピシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキシソルピシン塩酸塩注射用 50mg「NK」
各種溶解液での溶解性確認 (1)

ドキシソルピシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキシソルピシン塩酸塩注射用 50mg「NK」の各種溶解液における 10mg/mL 及び 5mg/mL 濃度での溶解性を確認した。

方法：注射用水 1mL を 10mL ディスポーザブルシリンジ（注射針 18G）を用いて 10mg 製剤のバイアル内に注入した。針を抜き、直ちに表 1 の方法で溶解し、所要時間を測定した。別に液量を 2mL とした場合の溶解時間についても同様に確認した。これらの操作を生理食塩液及びブドウ糖注射液を用いた場合についても行った。（50mg 製剤の溶解液量は 5mL 及び 10mL、ディスポーザブルシリンジは 20mL を使用）

※当実験で用いたドキシソルピシンは、製剤変更前（バイアル内を強めの陰圧に設定していない）のものである

表 1 溶解方法の分類と詳細

溶解方法	詳細
ゆする	バイアルの頭部を持ち、前後に振り混ぜた。
上下に振る	バイアルを縦向きに持ち、1 秒間に約 3 回、上下に振り混ぜた。
手首スナップ	バイアルの頭部を持ち、1 秒間に約 3 回、スナップを効かせ振り混ぜた。

表2 各溶解液での溶解時間 (10mg 製剤 : LotNo. 891020、50mg 製剤 : LotNo. 892030)

製剤 (濃度)	溶解液 溶解液量	溶解方法	溶解時間
10mg (10mg/mL)	注射用水 1mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒
	生理食塩液 1mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	70 秒 10 秒 10 秒
	ブドウ糖注射液 1mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒
10mg (5mg/mL)	注射用水 2mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒
	生理食塩液 2mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	70 秒 10 秒 10 秒
	ブドウ糖注射液 2mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒
50mg (10mg/mL)	注射用水 5mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒
	生理食塩液 5mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	70 秒 10 秒 10 秒
	ブドウ糖注射液 5mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒
50mg (5mg/mL)	注射用水 10mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒
	生理食塩液 10mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	80 秒 10 秒 10 秒
	ブドウ糖注射液 10mL	ゆする 上下に振る 手首スナップ	10 秒 10 秒 10 秒

溶解時間の観察は、10 秒毎に行った。

注射用水 : 大塚製薬工場、LotNo. 8H98

生理食塩液 : 大塚製薬工場、LotNo. 7J71N

ブドウ糖注射液 : 大塚製薬工場、LotNo. 9A92S

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」
各種溶解液での溶解性確認 (2)

ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」
各種溶解液における各添加量での溶解性を確認した。

方法：ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」及びドキソルビシン塩酸塩注射用
50mg「NK」に、表 1 記載の各種溶解液を各添加量加えた。溶解液添加後、バイアル
の頭部を持ち 1 秒間に 3 回スナップを効かせ振り混ぜた。1 秒毎に目視にて溶解
を確認し、所要時間を測定した。

※当実験で用いたドキソルビシンは、製剤変更前（バイアル内を強めの陰圧に設定
していない）のものである

表 1 溶解液の種類と添加量

サンプル	溶解液	添加量 (mL)
ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」(LotNo. 891020)	注射用水、ブドウ糖注射液、 生理食塩液	1, 2, 3, 4, 5
ドキソルビシン塩酸塩注射用 50mg「NK」(LotNo. 892030)	注射用水、ブドウ糖注射液、 生理食塩液	5, 10, 15, 20

表2 ドキソルピシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 及びドキソルピシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」 の溶解時間

製剤	溶解液	添加量 (mL)	平均溶解時間 (秒)
ドキソルピシン 10mg 「NK」	注射用水	1	4
		2	4
		3	4
		4	4
		5	5
	ブドウ糖注射液	1	4
		2	4
		3	4
		4	5
		5	5
	生理食塩液	1	9
		2	12
		3	10
		4	12
		5	10
ドキソルピシン 50mg 「NK」	注射用水	5	9
		10	9
		15	6
		20	6
	ブドウ糖注射液	5	10
		10	9
		15	8
		20	7
	生理食塩液	5	15
		10	11
		15	16
		20	18

目視確認のための時間を含む。

注射用水：大塚製薬工場、LotNo. 9G99

ブドウ糖注射液：大塚製薬工場、LotNo. 9A92S

生理食塩液：大塚製薬工場、LotNo. 7J71N



文献請求 No.	DOX-10
----------	--------

日本化薬医薬品情報
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2014年12月作成
DOX-10-DAI-201412-6-1-00